UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 130

Etude analytique du temps de QUICK et test de tolérance à l'héparine dans quelques cas d'hémorragies néo-natales

Travail effectué au Centre Régional de Transfusion sanguine de Bordeaux (Directeur Pr L. MASSÉ)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Juillet 1954

par

Fernand COUROUGE

Né le 8 Novembre 1928 à St-VINCENT-DE-CONNEZAC (Dordogne)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Coloniale

Examinateurs de la Thèse { MM. MASSÉ, professeur, *Président*
SARIC, professeur
VERGER, agrégé
LÉGER, Maître de confér., agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0027

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 130

Etude analytique du temps de QUICK et test de tolérance à l'héparine dans quelques cas d'hémorragies néo-natales

Travail effectué au Centre Régional de Transfusion sanguine de Bordeaux (Directeur Pr L. MASSÉ)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Juillet 1954

par

Fernand COUROUGE

Né le 8 Novembre 1928 à St-VINCENT-DE-CONNEZAC (Dordogne)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Coloniale

Examinateurs de la Thèse { MM. MASSÉ, professeur, *Président*
SARIC, professeur
VERGER, agrégé
LÉGER, Maître de confér., agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1954

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX

	MM
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique). M. PAUTRIZEL (Parasitologie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. R. STOLL (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / LAVIGNOLLE / MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DE PAULIS

	MM
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ.
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON.

	MM
Organographie et physiologie végétale	TEMPÉRI
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR / LANGE.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

AU PERSONNEL DU CENTRE REGIONAL
DE TRANSFUSION SANGUINE

A Monsieur le Docteur MOULINIER

Médecin assistant du Centre Régional de Transfusion sanguine,
Lauréat de la Faculté.

Ses conseils et son expérience nous ont apporté dans ce travail une aide précieuse

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Medecin general de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique,
Officier du Mérite Maritime.

A Monsieur le Medecin en chef de 1re classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre 1939-1945.

A NOTRE JURY

Monsieur le Docteur LEGER

Maître de Conférences agrégé d'Anatomie Pathologique,
Médecin des Hôpitaux,

Monsieur le Professeur agrégé VERGER

Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie,

En remerciement de l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant ce travail et en témoignage de notre vive et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur R. SARIC,

Professeur de pathologie générale et expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Lucien MASSÉ

Professeur de Clinique chirurgicale,
Chirurgien des Hôpitaux,
Directeur du Centre régional de transfusion sanguine,
Associé national de l'Académie de Chirurgie,
Membre du Comité français de l'Association internationale de Chirurgie
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,
Officier de l'Instruction publique,

En le remerciant respectueusement de l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé et de la confiance qu'il nous a témoignée en acceptant la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

A la suite de la découverte de l'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né, l'emploi de la vitamine K à titre préventif et comme moyen curatif des hémorragies néonatales s'est généralisé vers 1940. Quels sont les résultats obtenus ? Ils varient selon les auteurs et nous citerons deux opinions diamétralement opposées afin de bien souligner les divergences de vue. En parlant de la vitamine K, QUICK nous dit : « Trop de médecins ignorent ses vertus » alors que pour SANFORD, elle est « sans valeur clinique » dans le traitement et la prévention des hémorragies des prématurés.

Pourquoi cette divergence de vue ? Deux raisons sans doute :

1° La découverte de l'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né a fait oublier un peu le rôle d'un facteur vasculaire dans la genèse des hémorragies; une hypoprothrombinémie — plus ou moins marquée — existe certes chez le nouveau-né même normal, mais il ne faut peut-être pas y voir constamment la cause déclenchante de l'hémorragie. L'hypoprothrombinémie n'étant pas alors la cause déterminante du saignement, l'emploi de la vitamine K ne pourra ni prévenir ni guérir cette hémorragie.

2° Nos connaissances sur la coagulation ont considérablement progressé au cours de ces dix dernières années. Il est maintenant prouvé que le mécanisme de la coagulation dépend de nombreux facteurs, les uns jouant le rôle d'activateurs, les autres jouant le rôle d'inhibiteurs. Ainsi il est logique que devant le manque d'arguments pouvant imposer de façon définitive et exclusive le rôle de l'hypoprothrombinémie ils soient étudiés.

Notre étude porte sur huit cas d'hémorragies néo-natales. Pour chaque observation nous avons fait une étude analytique du temps de QUICK (dosages de proaccélérine, de prothrombine et de proconvertine) et un test de tolérance à l'héparine afin de savoir s'il existait une tendance hémorragique d'origine humorale. Le facteur vasculaire n'a fait l'objet d'aucune investigation particulière. Il est évident qu'une étude qui ne porte que sur huit cas n'autorise que très prudemment à faire une généralisation et dans ces conditions il est peut-être plus logique d'envisager chaque cas en particulier.

Avant de faire état de nos observations nous ferons un exposé rapide

— de l'historique des hémorragies néo-natales,

— du mécanisme de la coagulation et des techniques employées,

— de l'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né et des résultats de la prévention des hémorragies néo-natales par la vitamine K.

Nous tenons à remercier M. le Docteur J. MOULINIER qui a bien voulu se charger d'effectuer les prélèvements de sang sur les nouveaux-nés et MM. les Docteurs TARIS, PUJG et MOULIES qui ont mis à notre disposition leurs observations personnelles.

HISTORIQUE

Les connaissances concernant le danger des hémorragies chez le nouveau-né datent de l'Ancien Temps. La loi de Moïse indiquait que la circoncision devait être faite après le huitième jour. Et en 1940 QUICK et GROSSMAN (44) disaient que les opérations chez le nouveau-né devaient se faire après la première semaine, le danger d'hémorragies existant à l'état potentiel pendant cette période.

Quant une hémorragie se produit chez un nouveau-né on la considère généralement comme une entité clinique à laquelle on a donné le nom de « maladie hémorragique du nouveau-né ».

Le premier qui signala l'existence de cette maladie hémorragique fut MAURICEAU en 1862. Des hémorragies ombilicales furent rapportées en 1755 par WATS et en 1801 par CHEYNE. CAPURON signale la maladie dans son traité des maladies des enfants en 1820.

Les premières observations d'hémorragies du nouveau-né portent seulement sur les hémorragies visibles, surtout celles qui prennent naissance au niveau de l'ombilic et celles qui s'extériorisent aux orifices du tube digestif. Pour les premières, la question était vite réglée : elles provenaient de l'insuffisance de la ligature ombilicale. Pour les secondes on en distingua deux types :

Celles où il est incontestable que c'est le fœtus qui a saigné : meloena vera.

Celles où le rejet de sang par la bouche ou l'anus tient seulement à ce que le fœtus en a avalé au cours de l'accouchement ou au cours des premières tétées : meloena spuria.

En ce qui concerne les hypothèses étiologiques et pathogéniques :

En 1737 : Brebinius accuse l'éclatement des vaisseaux provoqué par une prolongation du travail amenant des compressions prolongées.

En 1874 : Landau constate des lésions vasculaires :

Au niveau de la veine ombilicale qu'il trouve dure, épaissie, thrombosée.

Au niveau du canal artériel où il trouve des lésions de la muqueuse.

Puis arrive l'époque pastorienne : en 1894 Townsend décrit la maladie hémorragique du nouveau-né. Il la distingue de l'hémophilie mais il lui donne une étiologie infectieuse.

Minot puis Schloss dressent une liste des facteurs étiologiques possibles : hérédité, troubles hépatiques, infection, hérédo-syphilis, ulcère gastrique ou duodénal, déficience en fibrinogène.

Schloss et Comminskey, vers 1910, constatent que dans la maladie hémorragique du nouveau-né, la coagulation peut être normale, allongée ou absente alors que pour Schwartz et Osterberger il y a toujours retard de la coagulation du sang.

Une des plus importantes hypothèses étiologiques apparaît rétrospectivement être celle de Whipple qui, en 1913, rapporta un cas fatal de maladie hémorragique avec absence complète de prothrombine. Malheureusement le test fut effectué sur le sang du cadavre. De plus, les connaissances sur la coagulation étaient dans un tel état de confusion à ce moment-là, que cette découverte passa inaperçue.

Rodda (48) en 1920, montra que le temps de la coagulation avait tendance à augmenter après la naissance pour atteindre le maximum d'allongement au cinquième jour, mais redevenait normal avant le dixième jour. Lucas et ses collaborateurs confirment ce fait mais ne peuvent en donner une explication

satisfaisante. SANDFORD et LESLIE en arrivaient à conclure que les plaquettes étaient plus résistantes à la désintégration.

QUICK, en 1935, apporte une nouvelle technique de dosage de la prothrombine. BRINKHOUS, SMITH et WARNER (5) montrent qu'il existe un déficit en prothrombine chez le nouveau-né. Dès ce moment-là, toute une série de travaux se rapportant à l'hypoprothrombinémie et à la maladie hémorragique vont paraître. Les rapports de cette hypoprothrombinémie avec la vitamine K sont également étudiés et QUICK (44) en 1940 fait l'hypothèse suivante : « La cause de la maladie hémorragique est une restauration retardée du taux de prothrombine. Cette maladie se traduit cliniquement par un saignement externe ou interne, se caractérise par un taux de prothrombine excessivement bas, est habituellement « self limited » mais peut être fatale; elle est rapidement guérie par l'administration orale de vitamine K.

MECANISME DE LA COAGULATION

Les théories ayant pour but d'expliquer le mécanisme de la coagulation sont nombreuses, bien différentes, souvent complexes. C'est un mécanisme dont on ne connaît pas tous les rouages. En effet, le seul phénomène que l'on puisse observer *in vitro* est la transformation du fibrinogène en fibrine, autrement dit la formation du caillot. Mais nous en sommes là à un stade avancé de la coagulation et cette réaction a été préparée, rendue possible par une série d'autres réactions fort complexes qui ont pour but de transformer la prothrombine en thrombine. Or cette thrombinoformation se trouve éclairée sous un jour nouveau mais complexe par la découverte de nouveaux facteurs. L'existence de certains de ces facteurs est démontrée mais leur mécanisme d'action est bien mal connu.

De plus, si les troubles de la coagulation sont étudiés *in vitro*, il ne faut pas oublier que l'hémostase est assurée *in vivo* par l'association de facteurs vasculaires et de facteurs plasmatiques.

Nous envisagerons donc au cours de cette étude les différents temps de la coagulation suivant le plan de LEROUX (26) à savoir :

1° Temps pariétal.

2° Temps endothélio-plaquettaire.

3° La coagulation.

4° La rétraction du caillot.

5° La fibrinolyse.

Nous insisterons principalement sur le troisième temps de la coagulation afin de comprendre les techniques employées et d'expliquer la nécessité de faire une étude analytique du temps de QUICK.

Premier temps : temps pariétal

L'aptitude d'un sujet à assurer une hémostase solide est fonction de la qualité de ses parois vasculaires. Bien que n'intervenant pas directement dans le processus de l'hémostase le degré de solidité ou de fragilité des parois capillaires est l'un des éléments majeurs du déterminisme des syndromes hémorragiques. Le premier temps de l'hémostase proprement dite est un phénomène vasculaire de sténose active ou passive. On peut l'explorer directement, le photographier et même le filmer. Les artérioles sous l'effet d'un traumatisme sont le siège d'une vaso-constriction en amont et en aval. Cette constriction est d'autant plus intense que l'artériole est plus riche en fibres musculaires. Les veinules qui sont pourvues de fibres musculaires sont le siège du même phénomène. Les capillaires sont aussi le siège d'une striction que Mac Farlane interprète comme une vaso-constriction active et que Hugues assimile à un accollement passif et mécanique des parois capillaires.

Deuxième temps : temps endothélio-plaquettaire

L'endothélium lésé est devenu mouillable. Sur cette surface mouillable, les plaquettes s'agglutinent, bouchant la brèche vasculaire, formant le classique clou de Hayem.

Troisième temps : la coagulation

Selon Morawitz, la prothrombine, sous l'influence du calcium et de la thromboplastine se transformait en thrombine. Afin de modifier cette réaction à la lumière des connaissances actuelles, nous devons étudier deux points :

La composition de la thromboplastine.

Les facteurs récemment isolés, à savoir la proconvertine et la proaccélérine.

1° *Composition de la thromboplastine*

On peut constater *in vitro* que le sang normal prélevé avec le plus grand soin afin d'éviter toute contamination par du suc tissulaire coagule. Il est donc clair qu'il possède une activité thromboplastique qui lui est propre. Quelle est donc l'origine de cette thromboplastine ? Bordet et Delange en 1912, pensaient que la thromboplastine provenait des plaquettes, car du plasma privé de ses plaquettes ne coagulait pas. De plus, quand du plasma normal coagule on ne retrouve qu'une fraction infime de prothrombine dans le sérum alors qu'après coagulation d'un plasma provenant d'un sang thrombocytopénique une grande quantité de prothrombine se retrouve dans le sérum. Par conséquent, la thromboplastine a une origine plaquettaire. Les plaquettes arrivant au contact d'une surface étrangère, d'une surface mouillable, sont altérées et libèrent ce principe thromboplastique. La notion de contact avec une surface étrangère est donc capitale pour expliquer le mécanisme de la coagulation.

Mais la thromboplastine n'est pas uniquement d'origine plaquettaire car à une augmentation du nombre des plaquettes ne correspond pas un raccourcissement équivalent du temps de coagulation. En effet, d'autres substances, d'origine plasmatique, entrent dans la composition de la thromboplastine. L'existence de ces substances est démontrée par l'étude des plasmas hémophiles. Chez ces malades, le défaut de coagulation est d'origine plasmatique. Il porte sur l'activation de la prothrombine, sur sa consommation pendant la coagulation donc sur la fonction thromboplastique. Ce défaut n'est pas corrigé *in vitro* par l'apport de plaquettes provenant d'un sang normal, mais il l'est par une trace de plasma normal débarrassé de ses plaquettes.

Conclusion. — Il existe dans le plasma une substance à fonction thromboplastique dont l'absence caractérise l'hémophilie.

Une autre substance interviendrait dans la fonction thromboplastique : le Christmas Factor dont l'absence déterminerait l'hémophilie B.

Mais le facteur plaquettaire ou thromboplastinogènase et la globuline anti-hémophilique ou thromboplastinogène pris séparément sont inactifs. C'est leur combinaison qui donne naissance à la thromboplastine plasmatique active.

En résumé, les plaquettes arrivant au contact d'une surface étrangère libèrent la thromboplastinogénase qui se combine au thromboplastinogène pour donner naissance à la thromboplastine plasmatique.

2° *Les facteurs récemment découverts*

— En 1943, QUICK découvre l'existence d'un facteur labile responsable de l'allongement du temps de QUICK du plasma oxalaté conservé.

— En 1944 OWREN étudiant un syndrome hémorragique avec allongement du temps de QUICK mais sans diminution de la prothrombine vraie isole un nouveau facteur ou facteur V ou proaccélérine.

— ALEXANDER et DE VRIES décrivent un facteur distinct du facteur labile ou accélérine et le dénomment SPCA (Sérum Prothrombin Conversion Accelerator). Il est appelé proconvertine par OWREN, facteur VII par KOLLER, co-thromboplastin par MANN.

Proaccélérine et proconvertine sont deux substances qui ont des propriétés bien différentes.

La proaccélérine disparaît très vite du plasma oxalaté, est rapidement détruite par la chaleur, traverse les filtres SEITZ en amiante, n'est pas adsorbée par le sulfate de baryum ou le phosphate tricalcique. La vitamine K n'intervient pas dans sa synthèse et elle n'est pas touchée au cours des traitements par la dicoumarine. Quant au lieu de sa formation on admet habituellement qu'il est hépatique mais ce n'est pas

absolument démontré. Pour Alagille et Hartmann (1) sa synthèse se ferait en dehors du foie cet organe n'intervenant que dans la régulation de son taux.

La proconvertine est très stable en plasma oxalaté. Elle est adsorbée par les filtres Seitz, par le sulfate de baryum et le phosphate tricalcique. Son taux baisse au cours des traitements par la Dicoumarine. Comme la prothrombine sa synthèse se fait au niveau du foie en présence nécessaire de vitamine K. Elle n'est pas consommée pendant la coagulation et se retrouve presque entièrement dans le sérum.

Quelle est la place de ces deux facteurs dans le schéma de la coagulation ?

Nous donnerons ici les idées d'Owren exposées au dernier Congrès d'Hématologie à Amsterdam en septembre 1953.

Proconvertine et proaccélérine sont deux facteurs plasmatiques inactifs par eux-mêmes. La thromboplastine n'agit pas directement sur la prothrombine pour la transformer en thrombine susceptible d'agir sur le fibrinogène. Elle se combine d'abord à la proconvertine pour donner la convertine substance active. La convertine, principe transformateur de la prothrombine agit sur celle-ci pour la transformer en thrombine mais cette réaction est excessivement lente. Cependant, la petite quantité de thrombine ainsi formée agit sur la proaccélérine qui devient accélérine. Cette accélérine à son tour, va accélérer la transformation de la prothrombine en thrombine.

La proconvertine entre en jeu dans la thrombinoformation beaucoup plus précocément que l'accélérine.

Il faut souligner que toutes ces réactions exigent la présence indispensable d'ions Ca ++.

Il existerait également une antiaccélérine et une anticonvertine qui agiraient comme inhibiteurs de la coagulation.

Quatrième temps : rétraction du caillot

La rétraction du caillot est liée essentiellement à la phy-

siologie des plaquettes. La vitesse de la rétraction est directement proportionnelle au nombre de plaquettes. C'est un phénomène secondaire à l'arrêt des hémorragies auquel il ne contribue pas directement.

Cinquième temps : la fibrinolyse

Ce phénomène débarrasse l'organisme des dépôts de fibrine qui se constituent en différentes occasions. Elle ne devient pathologique que par la précocité éventuelle de son intervention qui peut chevaucher les autres temps de l'hémostase et en détruire les effets déterminant ainsi des hémorragies d'une sévérité particulière.

Nous devons retenir de cet exposé :

— L'intervention de facteurs vasculaires dans le mécanisme de l'hémostase.

— L'intervention de la proconvertine et de la proaccélérine dans la thrombinoformation.

La manière dont ces substances agissent est encore fort mal connue, mais leur connaissance a de grosses conséquences pratiques.

Le temps de QUICK basé sur le schéma classique de la coagulation de MORAWITZ (1) était synonyme d'hypoprothrombinémie. Ceci ne reste vrai que si toutes les autres substances et notamment la proconvertine et la proaccélérine sont normales. On englobait ainsi sous le terme d'hypoprothrombinémie non seulement les hypoprothrombinémies vraies mais aussi les fausses hypoprothrombinémies dues à un déficit en proconvertine ou en proaccélérine. De plus, le déficit de l'une ou de l'autre de ces substances ne donne pas nécessairement un allongement du temps de QUICK.

Par conséquent, il faut sensibiliser les méthodes en opérant sur des plasmas dilués faisant apparaître de plus grandes différences de temps.

(1 Schéma de la coagulation de Morawitz.

Une autre notion paraît également très importante, celle de la coagubilité globale. Du point de vue clinique, comme l'a fait remarquer J.-P. Soulier (59), ce qui compte ce n'est pas tellement le déficit en telle ou telle substance mais leur résultante. Ne cite-t-il pas le cas d'un malade qui avait un taux de proconvertine inférieur à 1 % mais qui était en hypercoagubilité alors qu'un autre malade malgré une prothrombine-proconvertine à 170 % était en hypocoagubilité.

Il est donc nécessaire de savoir quel est l'élément ou les éléments responsables de l'allongement du temps de Quick d'une part et de reconnaître leur influence sur la coagubilité globale d'autre part. C'est le but que nous nous sommes proposés en faisant des dosages de prothrombine, de proconvertine, de proaccélérine et un test de tolérance à l'héparine.

Cette théorie ne faisait intervenir que quatre facteurs, à savoir : la prothrombine, la thromboplastine, le calcium et le fibrinogène. Elle pouvait s'exprimer de la façon suivante :

Prothrombine + Ca + Thromboplastine ⟶ Thrombine.
Fibrinogène + Thrombine ⟶ Fibrine

TECHNIQUES

Avant de faire les dosages nous avons eu à résoudre le problème du prélèvement du sang. Nous nous sommes heurtés à certaines difficultés car les veines du nouveau-né (veines du pli du coude et veines épicraniennes) sont souvent inaccessibles, et nous avions besoin de 5 cc. de sang au minimum.

Nous avons donc choisi le sinus longitudinal supérieur qui était abordé soit au niveau de la fontanelle antérieure soit au niveau de la fontanelle postérieure. La ponction sinusale est une technique relativement simple, permet de recueillir rapidement la quantité de sang nécessaire et d'effectuer ensuite une transfusion. Le sang aussitôt prélevé est mis dans un tube gradué à 5 cc. où l'on a fait dessécher 0,5 cc. du mélange de WINTROBE.

Nous avons effectué les examens suivants chaque fois que nous avions suffisamment de sang :

Temps de QUICK.

Etude analytique du temps de QUICK, c'est-à-dire dosages de proaccélérine, de proconvertine et de prothrombine vraie.

Test de tolérance à l'héparine.

Temps de HOWELL.

Temps de thrombine.

Temps de Quick

Nous ne ferons que rappeler très brièvement la technique du temps de QUICK qui date de 1935 et qui se fait d'une manière très courante dans tous les laboratoires.

Plasma à tester (non dilué)	0,1
Thromboplastine	0,1
CaCl2 (1 g. 11 pour 400).....	0,1

Le moment de la récalcification marque le début de la mesure du temps nécessaire à la coagulation. On opère dans un bain-marie à 37°.

Etude analytique du temps de Quick

Nous avons employé la technique décrite par SOULIER et LARRIEU (59), cette méthode dérivant elle-même de celles qui ont été décrites par OWREN (33-34) et KOLLER (21).

Nous avons vu que plusieurs facteurs entrent en jeu dans la thrombinoformation et qu'il devient nécessaire de les dissocier. Le but de cette technique est donc de doser séparément la prothrombine, la proconvertine et la proaccélérine. Le principe est identique pour chaque dosage. Il consiste à mesurer le temps de coagulation d'un système où tous les éléments sont maintenus constants à l'exception du facteur à doser. Le temps de coagulation dépend alors (dans l'état actuel de nos connaissances) de cette seule variable. L'emploi de courbes faites au moyen de dilutions en série d'un plasma normal permet de convertir les temps en taux pour chaque facteur considéré.

Les dosages sont pratiqués chez le malade et un témoin sur des plasmas dilués au 1/10, de telle sorte que les facteurs nécessaires à la coagulation sont en excès.

1° *Dosage de la proaccélérine*

Principe : correction d'un plasma oxalaté privé de son accélérine par vieillissement à 37°C pendant 24 à 48 heures.

Technique :

Plasma à tester dilué au 1/10 dans la solution tampon d'Owen-Koller	0,1
Plasma vieilli	0,1
Thromboplastine.	0,1
Cl2 Ca	0,1

2° *Dosage du complexe Prothrombine-Proconvertine*

La source de fibrinogène et de proaccélérine est donnée par le plasma absorbé par le sulfate de Baryum à 10 %. Un tel plasma est privé de sa prothrombine et de sa proconvertine.

Technique :

Plasma à tester dilué au 1/10e	0,1
Plasma déprothrombiné et déproconvertiné ..	0,1
Thromboplastine.	0,1
Cl2Ca	0,1

3° *Dosage de la Prothrombine seule*

La source de fibrinogène et de proaccélérine est fournie par le plasma absorbé par le sulfate de baryum. Un excès de proconvertine est ajouté au système de coagulation sous forme de sérum humain provenant de sang recueilli sur thromboplastine (3 cc pour 100), conservé 10 jours à 0° et oxalaté.

Technique :

Plasma à tester et dilué au 1/10e	0,1
Plasma déprothrombiné et déproconvertiné ..	0,1
Sérum oxalaté source de proconvertine	0,05
Thromboplastine	0,1
CaCl2 .....*h*.....	0,15

4° *Dosage de la Proconvertine seule*

La source du fibrinogène et de proaccélérine est fournie par du plasma absorbé par le sulfate de baruym. La prothrombine est ajoutée au système de coagulation sous forme de plasma de bœuf filtré sur filtre Seitz à 20 % d'amiante. Un tel plasma contient 15 à 30 % du taux humain de prothrombine mais est privé de proconvertine.

Technique :

Plasma à tester dilué au 1/10e	0,1
Plasma déprothrombiné et déproconvertiné	0,1
Plasma filtré sur filtre Seitz à 20 % d'amiante	0,1
Thromboplastine	0,1
CaCl2	0,2

Temps de Howell et test de tolérance à l'Héparine

Le temps de coagulation classique ainsi que le temps de Howell ne mesurent que des troubles importants de la coagubilité globale.

Ce test de l'hémostase a été sensibilisé par l'emploi d'anticoagulants et notamment l'Héparine.

Nous avons utilisé la technique de SOULIER et de LE BOLLOCH (58) qui consiste à faire agir des quantités croissantes d'héparine sur une quantité donnée de plasma. Les quantités d'héparine sont portées en abscisse, les temps de coagulation en ordonnées et permettent de construire une courbe.

Nous n'avions pas suffisamment de plasma pour faire toute la courbe et nous avons simplement mesuré le temps de coagulation en présence d'une unité d'Héparine pour 0,5 cc. de plasma.

Temps de Thrombine

Le but de cette technique est de renseigner sur la formation de la fibrine. Pour cela on étudie le temps de coagulation du plasma en présence d'une quantité connue de thrombine.

Plasma à tester non dilué	0,2
Solution tampon.	0,2
Solution de Thrombine	0,1

L'HYPOPROTHROMBINEMIE PHYSIOLOGIQUE DU NOUVEAU-NE

THERAPEUTIQUE PROPHYLACTIQUE DES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES PAR LA VITAMINE K

Le mécanisme des hémorragies du nouveau-né ne reçut d'ébauche d'explication que le jour où l'on découvrit l'existence d'une hypoprothrombinémie à la naissance. Un rapport de cause à effet établi entre cette hypoprothrombinémie et l'apparition des manifestations hémorragiques devait conduire à la thérapeutique prophylactique par la vitamine K. Nous étudierons donc successivement les travaux mettant en évidence l'hypoprothrombinémie et les résultats de la thérapeutique prophylactique. Nous verrons enfin que ces résultats sont très contestables.

Remarquons que la découverte de l'hypoprothrombinémie fut effectuée à une époque où allongement du temps de Quick était synonyme d'hypoprothrombinémie. Ce n'est pas toujours vrai. Les nouvelles techniques de dosage ont permis de confirmer la déficience en prothrombine bien qu'elle ne soit pas isolée. Nous verrons qu'elle ne résume pas nos connaissances sur le sang du nouveau-né.

Travaux mettant en évidence l'hypoprothrombinémie du nouveau-né

Les travaux concernant la prothrombine chez le nouveau-né sont très nombreux. Une des premières publications à ce sujet est celle de SMITH, WARNER et BRINKHOUS (5). Elle

date de 1937. Après cette époque les publications se sont accumulées. Les divergences d'opinion ne sont pas considérables et ne portent guère que sur des points de détail. Nous citerons quelques résultats obtenus avec les méthodes en un temps dont le type est le temps de Quick et les méthodes en deux temps. Le principe de la méthode en deux temps est le suivant : dans un premier temps, la prothrombine du plasma défibriné est transformée en thrombine par adjonction de thromboplastine et de calcium. Dans un deuxième temps la quantité de thrombine formée est testée sur du fibrinogène. Une unité de prothrombine est alors définie comme la quantité de prothrombine susceptible de donner naissance à une unité de thrombine.

a) *Méthodes en un temps*

Les travaux les plus précis sont ceux de Hellmann et Shettles, Waddel et Gerry, et Soulier (60). Ces derniers effectués à l'aide d'une micro-méthode nous permettent de suivre les variations du temps de Quick au cours des dix premiers jours de la vie et peuvent se résumer de la façon suivante : le temps de Quick est allongé au moment de la naissance (sang prélevé sur le nouveau-né et non au niveau du cordon). Le déficit est cependant modéré puisqu'il varie entre 60 et 70 %; il va ensuite s'accentuer et les taux les plus bas seront observés de la fin du premier jour à la fin du troisième jour.

Les moyennes des taux obtenus sont alors les suivantes :

Fin du premier jour : 23 %;
Fin du deuxième jour : 25 %;
Fin du troisième jour : 24 %.

Après cette chute progressive, les taux se relèvent et le nouveau-né a un temps de Quick identique à celui de l'adulte entre le sixième et le dixième jour. Cette courbe décrite par le temps de Quick n'est pas uniforme. Chaque individu pos-

sède la sienne, les variations individuelles étant considérables. Ces variations sont les suivantes :

Fin du premier jour : 7 % à 45 %;
Fin du deuxième jour : 2 % à 55 %;
Fin du troisième jour : 15 % à 39 %;
Fin du quatrième jour : 20 % à 65 %;
Fin du cinquième jour : 15 % à 80 %;
Fin du sixième jour : 37 à 100 %;
Fin du septième jour : 60 à 100 %;
Fin du huitième jour : 45 à 100 %;
Fin du neuvième jour : 41 à 100 %;
Fin du dixième jour : 67 à 100 %.

Quelques divergences d'opinion existent quant à la date du retour à la normale. Elle se situe :

Au huitième jour pour Huber et Schrader (17);
Au sixième jour pour Owen (32);
Au cinquième jour pour Laffont, Bourgarel et Tibi (23);
Au quatrième jour pour Quick et Grossmann (42-43).

Larrieu et Soulier (24), récemment, sont revenus sur la question et ont étudié le sang du cordon prélevé avant section. Ils ont obtenu les résultats suivants :

7 fois le temps de Quick était égal ou même légèrement inférieur à celui du témoin.

9 fois il était légèrement allongé 1" à 4,5" par rapport au témoin.

1 seule fois il était le double du témoin.

Ces résultats obtenus sur le sang du cordon sont analogues à ceux publiés par Rush (47); Marx et Bayerle (79); Balmes, Izarn, Nicoul (3); Noris et Rush (31).

Comme Larrieu et Soulier l'ont remarqué, le déficit en prothrombine vraie serait méconnu si les éléments du temps de Quick n'étaient dissociés et si on n'opérait sur des plasmas dilués. En effet, malgré un temps de Quick le plus souvent normal, les taux de prothrombine vraie sont constamment abaissés et varient entre 25 et 55 %.

b) *Méthodes en deux temps*

Les premiers travaux furent ceux de Smith, Warner et Brinkhous en 1938. Ceux de Van Creveld et Paulsen (10) sont beaucoup plus récents (1952). Les moyennes des dosages effectués chez le nouveau-né à terme sont les suivantes (les résultats sont exprimés en unités et les valeurs normales varient chez l'adulte, entre 275 et 350 unités).

Premier jour : 143 U.;
Deuxième jour : 112 U.;
Troisième jour : 117 U.;
Quatrième jour : 164 U.;
Cinquième jour : 145 U.

La chute du taux de la prothrombine se situe donc aux deuxième et troisième jours. Le taux de la naissance n'est atteint qu'au cinquième jour de la vie. Mais, en opposition avec les méthodes en un temps, le retour à la normale s'effectue vers la fin de la première année.

Cette discordance entre les deux méthodes a reçu deux explications.

— Pour Soulier (59), la méthode de Quick en un temps fait intervenir non seulement le taux de prothrombine mais encore la rapidité de la conversion de la prothrombine laquelle est fonction de la quantité d'accélérateurs. Au contraire, la méthode en deux temps par suite de l'incubation préalable qu'elle comporte teste la quantité totale de thrombine formée et non pas sa vitesse de formation.

— Pour Quick (45) la prothrombine totale comprend chez l'adulte la prothrombine libre et la prothrombine inactive ou prothrombinogène. Chez le nouveau-né il n'y a pas de prothrombine inactive et l'absence de cette substance peut rendre compte du taux abaissé de prothrombine trouvé par la méthode en deux temps.

A vrai dire ces deux explications sont à peu près identiques et la méthode en deux temps paraît être plus précise dans

l'appréciation de la quantité de prothrombine, puisque la vitesse de réaction n'influence pas le résultat.

L'hypoprothrombinémie du nouveau-né est-elle en rapport avec une hypoprothrombinémie maternelle ?

Chez les femmes enceintes, PORTES et VARANGOT (40) ont trouvé une hypoprothrombinémie dans plus de 75 % de cas, considérable (moins de 20 % dans un tiers des cas). Ils interprètent ce fait comme une avitaminose d'apport.

En opposition formelle, les résultats de KATO et PONCHER (18), HELLMANN et SHETTLES, NORRIS et RUSH (31), KOLLER et FIECHTER (20), fondés sur de très nombreux examens, concordent pour établir que le temps de Quick est normal. Certains auteurs (VON KAULA (19), THODARSON (62), ADAMS) ont même montré que le taux était supérieur à 100 % et pouvait atteindre 200 et 300 % juste avant l'accouchement. LARRIEU et SOULIER (24) ont prouvé que ce raccourcissement du temps de Quick constaté au moment de l'accouchement n'était pas dû à une augmentation de la prothrombine mais à un excès de proconvertine. Au même moment, l'hypoprothrombinémie est constante dans le sang du cordon. Par conséquent, le taux de prothrombine du cordon n'a aucun rapport avec le taux maternel. Tout se passe comme si le filtre placentaire retenait une partie de la prothrombine.

La prématurité a-t-elle une influence sur le taux de prothrombine ?

1° Pour les uns, l'hypoprothrombinémie est plus accentuée chez les prématurés.

— HELLMANN et SHETTLES, dans une série de 17 prématurés trouvent une moyenne de 10,9 % de prothrombine. Le taux des mères, par contre, était normal.

— WADDEL et GUERRY trouvent des chiffres très abaissés

qui pourraient expliquer la fréquence plus grande des manifestations hémorragiques chez les prématurés.

2° Pour d'autres : Aigner (1), Rouhankoski (46), Saksela, les taux de prothrombine sont plus élevés chez les prématurés et la prothrombine revient plus vite à la normale.

Soulier (60) a examiné 20 nouveaux-nés de petit poids. Sur les 11 dosages effectués dans les dix premiers jours, 7 montrent des taux plus élevés que la normale, 4 sont légèrement inférieurs à la moyenne des nouveau-nés normaux. Pour les dosages effectués après dix jours, 2 enfants seulement ont des hypoprothrombinémies à la limite de la normale.

Donc l'influence de la prématurité est diversement appréciée.

Mécanisme de cette hypoprothrombinémie

On admet généralement que la synthèse de la prothrombine n'existe pas les premiers jours de la vie pour la raison suivante : la vitamine K nécessaire à cette synthèse fait défaut puisque le nouveau-né est à la diète pendant un laps de temps variable. Les jours suivants, ce défaut d'apport n'est pas corrigé par le colostrum qui en est dépourvu. De plus, l'intestin du nouveau-né est stérile et la synthèse de vitamine K à partir des bactéries intestinales ne peut s'effectuer. Pourtant, défaut d'apport et absence de synthèse endogène ne sont pas admis par tous les auteurs.

En conclusion : l'existence d'une hypoprothrombinémie chez le nouveau-né est établie d'une manière formelle. Elle persiste pendant un laps de temps variable selon les auteurs. L'influence de la prématurité est diversement appréciée.

Cette découverte de l'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né et son étiologie avitaminosique devaient être très riches de conséquences. Elles pouvaient expliquer d'une manière logique les manifestations hémorragiques. Le nouveau-né a normalement une déficience en vitamine K. Cette déficience est aggravée pendant les premiers

jours, car le lait est très pauvre en vitamine K et, dans l'intestin encore stérile, il n'y a pas de synthèse endogène. Si le nouveau-né possède une déficience accentuée par régime carencé de la mère ou si la synthèse intestinale est retardée pour quelque raison la prothrombine peut baisser de façon à déterminer la tendance hémorragique. Quand la synthèse a lieu par l'activité bactérienne intestinale. la maladie hémorragique guérit spontanément si l'hémorragie n'a pas provoqué la mort. »

Cette étiologie avitaminosique est à la base de la thérapeutique prophylactique qui consiste à administrer de la vitamine K soit à la mère au moment du travail (prophylaxie indirecte), soit au nouveau-né aussitôt après sa naissance (prophylaxie directe) dans le but de prévenir l'hypoprothrombinémie donc les manifestations hémorragiques.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES PAR LA VITAMINE K

Prophylaxie indirecte, maternelle

Comme le font remarquer Pigeaud et Neumann (38), le fait que de très nombreux enfants aient une prothrombinémie basse alors qu'au même moment celle de la mère est augmentée semble prouver que l'administration de vitamine K à la mère est inutile. Mais d'autres auteurs ont établi qu'elle diminuait considérablement l'hypoprothrombinémie et que les taux inférieurs à 30 % devenaient très rares. La chute constatée les deux ou trois premiers jours est abolie, mais en aucun cas le taux de prothrombine n'est ramené à la normale.

La posologie et le moment d'emploi ont été longtemps dis-

cutés. Il est parfaitement inutile de donner la vitamine K plusieurs jours avant l'accouchement, car ni la mère ni le foetus ne peuvent stocker la vitamine K. Il suffit de faire l'injection de vitamine K hydrosoluble (seule la vitamine K hydrosoluble traverse le placenta) une heure ou deux heures après le début des douleurs.

Résultats. — Ils sont bons dans certaines statistiques mais défavorables dans d'autres.

1° *Résultats favorables*

— D'après les travaux de Hellmann et Shettles (15) le taux des hémorragies est de 1 % après traitement contre 3,9 % sans traitement.

— Beck (4) et ses collaborateurs observent 5 enfants atteints de syndrome hémorragique chez 1.022 mères traitées, contre 21 syndromes hémorragiques chez 1.037 mères non traitées.

2° *Résultats défavorables*

— Pour E. Potier (41) l'effet préventif de la vitamine K sur les manifestations hémorragiques est nul. L'auteur publie une statistique dans laquelle il compare le nombre des accidents hémorragiques chez 6.560 enfants nés de mère ayant reçu de la vitamine K à la fréquence du saignement chez 6.630 enfants dont la mère n'a pas été traitée.

— Hémorragies intra-crâniennes. — Vitamine K 6.560 : 9; pas de vitamine K 6.630 : 5.

— Hémorragies pulmonaires. — Vitamine K 6.560 : 2; pas de vitamine K 6.630 : 5.

Maladie hémorragique du nouveau-né. — Vitamine K 6.560 : 1; pas de vitamine K 6.630 : 1.

Prophylaxie directe

La vitamine K administrée au nouveau-né remonte le taux de prothrombine. Les taux s'inscrivent alors au-dessus de la

courbe d'hypoprothrombinémie physiologique. Est-ce suffisant pour protéger le nouveau-né contre l'apparition des hémorragies ? Ici aussi les résultats varient selon les statistiques.

— Lehmann observe une très nette réduction des syndromes hémorragiques, surtout à partir du deuxième jour, dans une série de 13.000 nouveau-nés traités.

— Par contre, Sanford et Kostalitz (53) estiment que l'administration de vitamine K aux prématurés dans l'espoir de faire baisser le pourcentage des manifestations hémorragiques n'a pas de base clinique. Leur opinion est basée sur la statistique suivante :

	Prématurés non traités: 83 %		Prématurés traités : 7 %	
Hémorragies cérébrales	0	0	2	12
Moelena	2	2,4	1	6
Hématémèse	1	1,2	1	6
Hémorragie ombilicale	1	1,2	0	0
Ecchymoses	1	1,2	0	0
	5	6 %	4	24 %

En conclusion : la vitamine K ne peut prévenir toutes les manifestations hémorragiques de la période néo-natale lorsqu'elle est administrée à la mère avant l'accouchement ou au nouveau-né immédiatement après sa naissance.

Arguments permettant d'expliquer cet échec de la vitamine K

1° Le rôle des facteurs vasculaires est sans doute très important.

Jahier disait en 1939 : « Lorsqu'on pratique l'autopsie d'un nouveau-né qui a succombé à des hémorragies du tube digestif ont est frappé à l'ouverture de la cavité péritonéale de la pâleur inhabituelle de tous les organes abdominaux d'autant plus, contraste évident, que l'intestin paraît en état de conges-

tion extrême — sa cavité est gorgée de sang certes, mais après avoir lavé cette muqueuse, on voit surtout au niveau du duodénum en général ainsi qu'au début de l'intestin grêle un piqueté hémorragique réalisant par endroits un véritable raptus hémorragique. Autour de ces zones, on remarque une sorte de boursouflure de la muqueuse. Dans certains cas, mais pas dans la majorité des observations, on remarque de petites ulcérations en coup d'ongle. Dans quelques observations, ces observations peuvent être plus profondes et, arrivant à perforer l'estomac, réalisent un tableau de pathogénie particulière des hémorragies intra-abdominales.

» Si ces ulcérations ne sont pas fréquentes, les altérations vasculaires par contre sont « quasiconstantes ».

L'étude du facteur vasculaire est très difficile. La capillaroscopie proposée par Minkowski pourra peut-être rendre de très grands services.

2° La chute du taux de prothrombine du nouveau-né ne s'explique peut-être pas uniquement par un défaut d'apport et de synthèse endogène de vitamine K.

Partant du fait déjà observé que la baisse physiologique de la prothrombine suit une courbe parallèle à la chute initiale du poids, Suarez (61) essaya de vérifier s'il existait entre les deux phénomènes non une simple coïncidence mais plutôt une interdépendance. L'auteur, évitant la chute physiologique de poids en administrant des solutions hydratantes vérifia que la prothrombine ne descendait pas non plus. Ce fait permet d'affirmer que le défaut d'apport de vitamine K n'est pas la cause essentielle de la diminution de la prothrombine. Le rôle du foie serait primordial. L'hydratation non seulement évite la chute de poids mais favorise la fonction de la glande hépatique. Ces travaux demanderaient à être vérifiés car la synthèse de la prothrombine étant en cause les bases de la thérapeutique prophylactique sont fortement ébranlées.

3° A l'heure actuelle, le mécanisme de la coagulation chez le nouveau-né est connu plus en détail. L'hypoprothrombiné-

mie ne résume plus nos connaissances. Le fibrinogène, la proconvertine, la proaccélérine, les plaquettes, les facteurs de lyse, l'héparinémie, etc... ont été étudiés. Les études de LARRIEU et SOULIER (24) à ce sujet, sont très complètes.

a) *Proconvertine*

Le déficit de proconvertine avait déjà été soupçonné par MARX et par RANDALL et RANDALL (49). Ces derniers avaient constaté que le temps de prothrombine prolongé des nouveau-nés ne peut être expliqué par un simple déficit en prothrombine. Ils pensaient que le plasma du nouveau-né est déficient en un facteur qui accélère la conversion de la prothrombine en thrombine. Le déficit de ce facteur est corrigé par du plasma normal, du plasma conservé et du sérum. LARRIEU et SOULIER (24), entre autres, ont montré que ce facteur déficient n'était autre que la proconvertine. Ils ont trouvé que les taux de proconvertine étaient en moyenne de 35 % dans le sang du cordon (dosages effectués sur le sang de 7 cordons). Ce taux de 35 % est très voisin de celui de prothrombine vraie.

b) *Accélérine*

Tous les travaux effectués à ce sujet, aussi bien par la méthode en un temps [LARRIEU et SOULIER (24)] que par la méthode en deux temps (VAN CREVELD, PAULSEN) et que par les mélanges de plasma (SOUSA) (50) sont concordantes. L'accélérine, contrairement à la prothrombine et à la proconvertine est normale ou très légèrement diminuée au moment de la naissance. Elle ne subit pas de variation au cours des premiers jours de la vie. Le taux de la naissance reste constant.

c) *Fibrinogène*

De nombreux dosages de fibrinogène ont été effectués sur le sang du cordon le premier jour de la vie. CRANE et SANFORD (9) trouvent une moyenne de 2,9 % au cours du premier jour de la vie. RUSH (47) sur 18 cas, trouve 16 fois une fibrinémie entre 2,3 et 4.9 %, et deux fois une absence de caillot.

Cette absence de caillot trouve sans doute son explication dans l'augmentation des facteurs de lyse.

Marx et Bayerle (29) trouvent des taux compris entre 1,3 et 3,4 % dans le sang du cordon.

Le fibrinogène devant atteindre des taux inférieurs à 1 % pour entraîner des troubles de la coagulation semble ne pas avoir un grand rôle dans les manifestations hémorragiques du nouveau-né.

d) *Lyse du caillot*

Larrieu et Soulier (24) ont observé une lyse très rapide mais jamais totale du caillot, provenant du sang prélevé au niveau du cordon. Cette lyse est maxima dans les deux heures qui suivent le séjour au bain-marie et ne progresse plus par la suite.

e) *Consommation de la Prothrombine*

Les auteurs précédents ont pratiqué cet examen dans 14 cas. Dans 10 cas la consommation de prothrombine du sang du cordon était normale. Dans 4 cas il existait un déficit discret (30'', 18'', 27'', 21''). (Normalement on n'obtient pas de coagulation avant 1 minute.)

f) *Héparinémie*

Sousa (52) a effectué des dosages d'héparine sur le sang du nouveau-né au cours des premiers jours de la vie. Normalement l'héparinémie est augmentée chez tous les nouveau-nés. Son rôle dans les manifestations hémorragiques n'est pas exclu puisque dans un cas de céphalhématome et dans un cas d'hémorragie intracrânienne, l'héparinémie était nettement plus élevée que chez un nouveau-né normal.

Dans le but de savoir quel est le retentissement de l'hypoprothrombinémie et de l'hypoproconvertinémie sur la coagulabilité globale, Larrieu et Soulier (24) ont effectué un test

de tolérance à l'héparine sur le sang de 21 cordons et ont trouvé :

— 13 cordons hypercoagulables;

— 2 cordons ayant une coagulabilité comparable à celle des témoins;

— 6 cordons ayant une tolérance à l'héparine allongée, cet allongement étant compris entre 2 et 4 minutes pour quatre d'entre eux.

Ainsi, fait remarquable, dans la majorité des cas, le déficit mixte en prothrombine-proconvertine est compensé. Ce sont vraisemblablement les facteurs thromboplastiques qui sont responsables de cette compensation puisqu'ils ont été dosés quatre fois et trouvés régulièrement augmentés.

Nous avons eu l'occasion d'étudier deux sangs prélevés au niveau du cordon. Les résultats obtenus sont comparables à ceux des auteurs précédents : à savoir déficit mixte en prothrombine-proconvertine malgré un temps de Quick normal ou très discrètement allongé et absence de trouble de la coagulabilité globale.

Cordon N° 1

Temps de Quick : Pl. à tester 12''; témoin 12''.

Accélérine : 100 %.

Complexe prothrombine-proconvertine : 40 %.

Prothrombine : 45 %.

Proconvertine : 38 %.

Tolérance à l'héparine (1 unité) : Pl. à tester 7' 30''; témoin 13'.

Cordon N° 2

Temps de Quick : Pl. à tester 14''; témoin 12''.

Accélérine : 90 %.

Complexe Prothrombine-Proconvertine : 28 %.

Prothrombine : 20 %.

Proconvertine : 25 %.

Tolérance à l'héparine (1 Unité) : Pl. à tester 7' 30''; témoin 11' 30''.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Hématémèse (observation que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur VERGER)

Il s'agit de l'enfant Larr..., né à 8 mois, le 24 novembre 1953. à 1 heure avec un poids de 1.600 grammes. C'est le premier né d'une grossesse gémellaire (le deuxième n'a pu être ranimé — procidence de la main et du cordon). Il est expulsé après un travail normal, crie immédiatement et présente un très bon aspect. On lui injecte tout de suite 50 *mg. de vitamine K* (K Thrombyl) et une ampoule d'Escosyl. On met l'enfant en incubateur.

— Le 25, à 9 heures, le premier gavage est bien supporté. On renouvelle l'injection de vitamine K sous forme *K Trombyl* (50 mg.). On y ajoute une ampoule d'Escosyl plus un quart d'ampoule d'adrenoxyl. On note alors un peu de sclérème au niveau des membres inférieurs. La respiration est bonne.

— A 12 heures, deuxième gavage.

— A 13 heures, longue période d'apnée. L'enfant rejette du sang rouge en quantité importante par la bouche. La respiration est rétablie.

— A 14 heures, nouveau rejet de sang rouge suivi d'une crise d'apnée. L'enfant est cyanosé, on lui injecte du Pressyl, de la Lobéline et de l'Adrénoxyl. Les mouvements respiratoires reprennent, superficiels et irréguliers. On note de petits mouvements convulsifs.

— A 15 h. 30, les mouvements convulsifs se généralisent et deviennent plus intenses.

— A 19 heures, on transfuse 15 cc. de sang frais dans le sinus.

L'enfant meurt 7 à 8 heures plus tard sans avoir saigné à nouveau.

Résultats des examens effectués sur le sang prélevé avant de faire la transfusion :

Temps de Quick : Pl. à tester 38", témoin 15" — 17 %.

Accélérine : 20 %.

Complexe prothrombine-proconvertine : 52 %.

Prothrombine : 40 %.

Convertine : 48 %.

OBSERVATION N° 2

Hématémèse

(observation du service de M. le professeur VERGER).

Il s'agit de l'enfant Ma - Li, né à 7 mois et demi, le 12 janvier 1954, avec un poids de 1.680 grammes. C'était une présentation céphalique. L'accouchement a été spontané et l'enfant a crié dès sa naissance. Il arrive à l'hôpital après quinze minutes de voyage. A son arrivée on note une cyanose très importante et on lui injecte 50 *mg. de vitamine K* sous forme de K Thrombyl et une ampoule d'Adrénoxyl.

A 16 heures, la cyanose a disparu mais la respiration est un peu irrégulière.

Le 13 janvier 1954 : poids 1.640 grammes.

A 8 heures : nouvelle injection de *K Thrombyl* (50 mg.) et d'Adrénoxyl.

A 12 heures : crise de cyanose de courte durée. La respiration est irrégulière.

Le 14 janvier 1954 : poids 1.590 grammes.

Les téguments sont infiltrés. On injecte 5 cc. de hyaluronidase ainsi que de la coramine, de la caféine et de la lobéline. La respiration est toujours irégulière.

L'enfant saigne assez abondamment au niveau des points de piqûre.

A 20 h. 30, petite hématémèse de sang rouge foncé et l'enfant reçoit immédiatement 50 mg. de vitamine K (K Thrombyl).

A 22 heures, transfusion de 15 cc. de sang frais dans le sinus.

Résultats des examens effectués sur le sang prélevé avant de faire la transfusion :

Temps de Quick : Pl. à tester 35"; témoin 15" — 19 %.

Accélérine : 15 %.

Complexe prothrombine-proconvertine : 60 %.

Prothrombine : 45 %.

Proconvertine : 52 %.

Test de tolérance à l'Héparine (1 unité) : Pl. à tester, 6'; témoin 8'.

A 23 h. 30 et à 4 h. 40 : hématémèses.

A 11 h. 30, nouvelle transfusion de 15 cc. de sang frais.

Résultats des examens :

Accélérine : 12 %.

Complexe prothrombine-proconvertine : 53 %.

Prothrombine : 40 %.

Proconvertine : 45 %.

A 13 heures : nouvelle hématémèse.

L'enfant est hypertonique et a quelques convulsions.

A 18 heures : nouvelle hématémèse et l'enfant meurt quelques heures après.

OBSERVATION N° 3

Hématémèse + hémorragie méningée

(Observation du service de M. le professeur VERGER).

Il s'agit de l'enfant Soub... M.-T., né à 8 mois, le 19 janvier 1954, à 23 heures, avec un poids de 1.540 grammes. L'accouchement a été provoqué car la mère était albuminurique et l'utérus n'augmentait plus de volume depuis un mois environ. Nous avons peu de détails sur la marche de l'accouchement. Nous savons simplement qu'il s'agissait d'une présentation céphalique et que l'enfant a crié dès sa naissance. On lui fait 50 mg. de vitamine K (K Thrombyl) et une ampoule d'Adrénoxyl.

Le 20 janvier 1954.

A 4 heures : la température est imprenable et l'enfant rejette par la bouche une mousse sanglante.

Entre 9 heures et 11 h. 30 : trois hématémèses abondantes de sang rouge vif.

On note quelques crises d'apnée et de courte durée.

Une ponction lombaire effectuée montre un liquide fortement xantochromique avec 82 éléments à la cellule de Nageotte.

A 12 heures : transfusion de 15 cc. de sang frais.

L'enfant meurt à 14 heures.

Résultats des examens effectués sur le sang prélevé avant de faire la transfusion.

Temps de Quick : Pl. à tester 16'; témoin 15' — 90 %.

Accélérine : 80 %.

Complexe prothrombine-proconvertine : 60 %.

Prothrombine : 45 %.

Proconvertine : 50 %.

Tolérance à l'Héparine (1 unité) : Pl. à tester 6' 30''; témoin 7' 30''.

— Ces trois cas sont très voisins au point de vue clinique. Il s'agit de prématurés pesant respectivement 1.600, 1.650 et 1.540 grammes et qui ont présenté des hématémèses d'apparition précoce, associées dans un cas à une hémorragie méningée vérifiée par la ponction lombaire. Les manifestation hémorragiques sont survenues malgré de grosses doses de vitamine K données préventivement. La transfusion n'a pas été plus efficace. Il faut remarquer que ces trois prématurés ont fait des troubles respiratoires importants sous forme de crises d'apnée nécessitant la réanimation artificielle. Et, selon toute probabilité, la mort résulte de ces troubles bien plus que de la déperdition sanguine qui n'a pas été considérable. Les phénomènes hémorragiques chez ces trois prématurés sont certainement la conséquence de troubles vasomoteurs d'origine centrale et ne répondent plus à la définition classique de la maladie hémorragique proposée par Townsed, « Hémorragie spontanée et idiopathique ». Nous avons donc préféré employer le terme de « hémorragies néonatales ».

Quelle est la nature des troubles de la crase sanguine dans ces cas ? Hypoprothrombinémie et hypoproconvertinémie sont modérées et sensiblement égales à celles que l'on rencontre chez les nouveau-nés normaux. Il s'y ajoute une chute du taux de l'accélérine mais le test de tolérance à l'héparine est normal.

OBSERVATION N° 4

Hémorragie ombilicale

(Observation que nous devons à l'obligeance de M. le docteur Mouliès.)

Il s'agit de l'enfant Na..., né à terme le 12 décembre 1953, avec un poids de 3.150 grammes. L'accouchement a été spontané.

Quelques heures après l'accouchement, la sage-femme constate que le cordon saigne abondamment. Croyant à une cause mécanique, elle refait une ligature en bouchon de champagne, qui s'avère aussi inefficace que la première. Elle fait alors une injection de sérum de Quinton qui s'accompagne d'une véritable hémorragie au niveau de la piqûre.

Presque immédiatement une transfusion de 40 cc. de sang frais est pratiquée et les hémorragies ne tardent pas à être stoppées.

Résultats des examens :

Temps de Quick : Pl. à tester 50"; témoin 15" — 10 %.

Accélérine : 10 %.

Complexe prothrombine-proconvertine : 62 %.

Prothrombine : 38 %.

Convertine : 58 %.

Temps de Howell : Pl à tester 2' 10"; témoin 10'.

Tolérance à l'héparine (1 unité) : Pl. à tester > 40'; témoin 8' 30".

Temps de thrombine : Pl. à tester 10"; témoin 7".

Le défaut de coagulation est parfaitement corrigé *in vitro* par le plasma frais puisque le temps de Howell effectué sur le mélange suivant : plasma frais 1/10 cc. + plasma à tester 1 10 de cc. est de 2' 15".

Une électrophorèse a également été effectuée : les résultats sont les suivants :

Protéines totales : 65 g.

Albumine : 55,5 g.

Globuline :

α_1 4,8

α_2 7,8

$\beta_1\beta_2$ 11,7

γ 20.

Rapport Sérine/Globuline : 124.

En conclusion, très légère hypoprotéinémie avec légère diminution du rapport S/G. Diminution des albumines. Augumentation des γ globulines.

Un autre examen effectué 48 heures après nous a donné les résultats suivants :

Temps de Quick : Pl. à tester 16''; témoin 15'' — 90 %.

Accélérine : 100 %.

Complexe prothrombine+proconvertine : 80 %.

Prothrombine : 70 %.

Proconvertine : 70 %.

Temps de Howell : Pl. à tester 2' 10''; témoin 1' 45''.

Tolérance à l'héparine (1 unité) : Pl. à tester 11' 30''; témoin 8'.

Temps de thrombine : Pl. à tester 12''; témoin 12''.

Cette hémorragie ombilicale survenant sans raison apparente chez un nouveau-né qui n'a pas été traumatisé permet deux constatations :

1° Toutes les hémorragies ombilicales n'ont pas une origine mécanique;

2° L'action de la transfusion a été spectaculaire aussi bien au point de vue clinique qu'au point de vue biologique. Au point de vue clinique les hémorragies ont été stoppées immédiatement. Au point de vue biologique on a pu noter le retour à la normale de l'accélérinémie et du test de tolérance à l'héparine sur un prélèvement effectué 24 heures après transfusion. La prothrombinémie et la proconvertinémie ont été moins bien corrigées.

Cette observation pose également un problème : quel est le ou les facteurs responsables de l'hypocoagulabilité ? les taux de prothrombine et de proconvertine ne sont pas plus abaissés que chez un nouveau-né normal. Par contre l'accélérine est à 10 % — taux nettement pathologique. Mais il manque à l'observation un dosage des facteurs thromboplastiques (dosage que nous n'avons pu effectuer en raison des difficultés de la méthode) pour la rendre seule responsable de la tendance hémorragique d'origine humorale.

OBSERVATION N° 5

(Observation que nous devons à l'obligeance

de M. le docteur TARRIS)

Moelena

Il s'agit de l'enfant Tar... M., né à terme, après un accouchement normal, avec un poids de 3.180 grammes.

Sans raison apparente, 48 heures après la naissance débute un mœlena de sang rouge foncé tachant de nombreuses couches. On ne constate aucun autre signe d'hémorragies associées. On lui injecte 50 mg. de vitamine K. 5 à 6 heures après cette injection, on fait une transfusion de 15 cc. de sang frais. Guérison.

Résultats :

Temps de Quick : Pl. à tester 22''; témoin 15'' — 45 %.

Accélérine : 48 %.

Complexe prothrombine+proconvertine : 22 %.

Prothrombine : 27 %.

Proconvertine : 20 %.

Temps de Howell : Pl. à tester 1' 40''; témoin 1' 50''.

Tolérance à l'héparine (1 unité) : Pl. à tester 6' 30''; témoin 7'.

En résumé : moelena qui a guéri mais il est difficile de faire la part de la vitamine K et de la transfusion puisque ces deux thérapeutiques ont été effectuées à quelques heures d'intervalle.

OBSERVATION N° 6

Hématémèse

(Observation que nous devons à l'obligeance

de M. le docteur PUIG.)

Cette observation nous paraît particulièrement intéressante car il s'agit d'une grossesse gémellaire et nous avons pu faire une étude analytique pour chaque enfant.

— Le premier enfant est une fille de 2.700 grammes extraite par forceps. La prise de forceps ayant provoqué une petite plaie à la face une véritable hémorragie se produit au niveau de cette plaie. Ni la pose d'une agrafe, ni les pansements compressifs ne peuvent l'interrompre et ce nouveau-né fait une hématémèse de

sang rouge environ 12 heures après la naissance. On effectue alors une transfusion de 15 cc. de sang frais. Guérison.

— Le deuxième enfant est un garçon de 2.400 grammes, accouché normalement. Au moment où l'enfant précédent fait une hématémèse, l'attention est attirée par une pâleur assez accentuée. Une numération est effectuée et le nombre des hématies est normal. Cependant le point de piqûre du vaccinostyle est le siège d'une petite hémorragie. La crainte de manifestations hémorragiques plus graves fait pratiquer préventivement une transfusion de 15 cc. de sang frais. L'enfant ne présentera aucun trouble par la suite.

Résultats des examens (les deux prélèvements ont été effectués à quelques minutes d'intervalle)

Garçon. — Temps de Quick : Pl. à tester 50''; témoin 15'' — 10 %.

Fille. — Pl. à tester 29''; témoin 15'' — 28 %.

Accélérine, garçon : 60 %; filles : 50 %.

Complexe prothrombine+proconvertine, garçon : 9 %; fille : 15 %.

Prothrombine : garçon : 11 %; fille : 25 %.

Proconvertine : garçon : 12 %; fille : 17 %.

Tolérance à l'héparine 1 unité : garçon : Pl. à tester : 6'30; témoin : 8'30; fille : Pl. à tester : 6'; témoin : 8'30.

Temps de thrombine : garçon : Pl. à tester 18''; témoin 10'': fille : Pl. à tester : 21''; témoin 10''.

C'est donc l'enfant ayant le temps de Quick, le taux de prothrombine et de proconvertine les plus élevés qui a présenté les manifestations hémorragiques les plus importantes.

La transfusion a-t-elle eu un effet préventif chez le garçon ? La réponse est difficile, car une hémorragie au niveau d'un point de piqûre n'est pas nécessairement suivie de manifestations hémorragiques plus importantes.

OBSERVATION N° 7

Hématémèse

(Observation que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur TARRIS)

Il s'agit de l'enfant Mi... La..., né à terme le 25 mai 1954 avec un poids de 4.500 gr. L'accouchement a été normal.

Le 29 mai, soit quatre jours après la naissance, sans raison apparente, l'enfant étant alors en très bonne santé, se produisent des hématémèses de sang rouge, peu abondantes.

Le lendemain les hématémèses se renouvellnt. Elles sont très abondantes et s'accompagnent de moelena tachant de nombreuses couches. L'enfant reçoit alors deux fois 50 mg. de vitamine K sous forme de K Thrombyl en injection intra-musculaire. Les hémorragies ne se sont pas reproduites. Guérison.

Le 31 mai, soit quarante-huit heures après le début des hémorragies digestives et douze heures après leur arrêt on prélève un échantillon de sang.

Résultats :

Temps de Quick : Pl. à tester : 18" ; témoin : 13".

Accélérine : 100 %.

Prothrombine+proconvertine : 28 %.

Prothrombine : 33 %.

Proconvertine : 25 %.

En résumé, il s'agit d'un gros enfant ayant présenté quatre jours après sa naissance des hémorragies très importantes qui ont guéri après administration de la vitamine K. Il est fort probable qu'il s'agit là de la véritable maladie hémorragique apparaissant après un intervalle libre important. Cependant, il faut noter que la guérison clinique ne s'est pas accompagnée d'un retour à la normale des taux de prothrombine et de proconvertine. En effet, douze heures après l'arrêt des hémorragies ces taux étaient respectivement de 33 % et de 25 %.

OBSERVATION N° 8

Moelena

(Observation du Service du Professeur VERGER).

Il s'agit de l'enfant Si... Ja.., né à terme le 24 mars 1954 avec un poids de 3.750 gr. L'accouchement a été normal.

Elle est hospitalisée le 28-3-54 pour moelena et pâleur excessive. On fait immédiatement une injection de 50 mg. de K Thrombyl mais, deux heures après, les selles sanglantes se renouvellent et persistent huit heures après l'injection. On fait alors une transfusion de 20 cc. de sang frais. Le lendemain matin, la numération montre une légère anémie (3.260.000) et on fait à nouveau 20 cc. de sang frais. Guérison.

Résultats des examens effectués avant la deuxième transfusion :

Temps de Quick : Pl. à tester : 13''; témoin 13'' — 100 %.
Accélérine : 100 %.
Complexe prothrombine+proconvertine : 81 %.
Prothrombine : 78 %.
Proconvertine : 75 %.
Temps de Howell : Pl. à tester : 2'; témoin : 2'20.
Tolérance à l'héparine, 1 unité : Pl. à tester : 9'; témoin : 12'.
Plaquettes : 272.000.

DISCUSSION

Avant d'aborder la discussion de ces observations nous devons remarquer que l'étude de la crase sanguine a été effectuée sur des prélèvements de sang faits quelques heures après le début de l'hémorragie sauf pour les cas n° 7 et n° 8. Pour l'observation n° 7 le prélèvement a été effectué 24 heures après injection de vitamine K et pour l'observation n° 8, 12 heures environ après une transfusion de 15 cc. de sang frais. Dans la discussion qui va suivre relative à l'étude analytique du temps de Quick et du test de tolérance à l'héparine, nous ne tiendrons pas compte de ces observations pour deux raisons, retard apporté à l'étude de la crase sanguine d'une part et hémorragies stoppées au moment du prélèvement d'autre part.

Etude analytique du temps de Quick

1° *Temps de Quick Standard*

Le temps de Quick étant allongé chez tous les nouveaux-nés pendant quelques jours on a voulu délimiter une zone physiologique et une zone pathologique. On considère en général que 30 % constitue la limite en-dessous de laquelle le nouveau-né se trouve dans la zone dangereuse vis-à-vis des manifestations hémorragiques.

Quatre fois nous avons trouvé des taux inférieurs à 30 % (17 % - 19 % - 10 % - 28 %) et deux fois des taux supérieurs à 30 % (90 % et 47 %). En ce qui concerne ce dernier taux il faut tout de même faire une petite réserve puisqu'il y a eu injection de vitamine K quatre à cinq heures avant le prélèvement.

Si nous n'en tenons pas compte nous pouvons quand même dire que les manifestations hémorragiques peuvent survenir avec des taux nettemen's supérieurs au taux d'alarme, ce qui tendrait à prouver qu'il n'y a pas de relation constante entre le degré de l'allongement du temps de Quick et l'apparition des manifestations hémorragiques. A l'appui de cette constatation nous pouvons citer les observations de Sanford et Kostalik (53). Ces auteurs rapportent dix cas de syndromes hémorragiques chez 100 prématurés avec des temps de Quick variant entre 50 et 82 % pour neuf cas. Donc l'allongement du temps de Quick ne conditionne pas le saignement. L'observation n° 6 nous paraî particulièrement intéressante et démonstrative puisque l'enfant qui a saigné avait un temps de Quick nettement plus court (28 %) que son frère jumeau (10 %). Un autre argument ne paraît pas négligeable. Des travaux de Soulier (60), il ressort que la moyenne des temps de Quick (appréciés à l'aide d'une micro-méthode) est de 23 % à la fin du premier jour, 25 % le deuxième jour, 24 % le troisième jour. Par conséquent, pendant trois jours au moins, le nouveau-né se trouve nettement dans la zone dangereuse mais un très petit nombre d'entre eux présente des manifestations hémorragiques.

Nous pouvons conclure en disant que la relation entre syndrome hémorragique et allongement du temps de Quick n'est pas cons'ante, puisque :

a) Un nouveau-né peut saigner avec un temps de Quick qui le place nettement au-dessus de la zone d'alarme;

b) La majorité des nouveaux-nés se trouvant dans cette zone d'alarme au cours des trois premiers jours de leur vie ne saignent pas.

2° *Prothrombine*

Le temps de Quick n'étant synonyme de prothrombinémie que lorsque tous les autres éléments sont normaux il

était intéressant de savoir quel était le taux réel de prothrombine. Nous avons trouvé une hypoprothrombinémie modérée 25 à 45 % et deux fois seulement très légèrement inférieure à 30 % (27 et 25 %). Ceci nous permet de compléter notre conclusion précédente : la relation entre syndrome hémorragique et hypoprothrombinémie n'est pas constante.

3° *Proconvertine*

L'étude du taux de la proconvertine ne paraît pas non plus apporter d'argument important quant à la génèse des hémorragies.

Les taux varient entre 17 et 32 % et sont très voisins de ceux de la prothrombine. Une seule fois (Observation n° 4) la différence est assez nette : prothrombine 38 %, proconvertine 58 %. Le parallélisme entre ces deux substances n'est pas fait pour nous surprendre puisqu'elles ont des propriétés très voisines, qu'elles ont une origine identique et sont synthétisées au niveau du foie en présence nécessaire de vitamine K.

4° *Accélérine*

Aux six cas précédents nous pouvons ajouter l'observation n° 7 car ce nouveau-né n'a pas été transfusé. Il a simplement reçu de la vitamine K avant le prélèvement de sang et nous savons que cette thérapeutique ne modifie nullement le taux d'accélérine. Alors que l'accélérinémie est normale au moment de la naissance nous avons trouvé :

Une fois un taux normal.

Trois fois un taux légèrement diminué : 80,48 et 50 %.

Trois fois un taux nettement abaissé : 20,15 et 10 %.

Si les travaux relatifs au temps de Quick et aux hémorragies néonatales sont très nombreux il n'en est pas de même pour l'accélérine. Nous avons retrouvé dans la littérature une observation de Soulier et Larrieu (59). Il s'agit d'une hémorragie méningée vérifiée par ponction lombaire, appa-

rue après un travail prolongé et application de forceps. Les examens montraient un déficit très net en proaccélérine (13'' pour le témoin - 18'' pour le plasma à tester) auquel s'ajoutait un déficit mixte en prothrombine-proconvertine (20'' pour le témoin - 40'' pour le plasma à tester). La résultante était une hypocoagulabilité comme l'indiquait le test de tolérance à l'héparine. Ce déficit en accélérine est signalé par Van Creveld et Paulssen (10) dans trois cas de moelena néonatal. Les dosages effectués à la naissance, à l'aide d'une méthode en deux temps, ont donné les résultats suivants (les résultats sont donnés en unités ; ils varient normalement entre 13 et 17 unités) : premier cas : 6 unités; deuxième cas : 6 unités; troisième cas : 7 unités). Le traitement a consisté en transfusion et vitamine K. Les trois nouveaux-nés ont guéri. Les auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle la chute du taux de l'accélérine associée à l'hypoprothrombinémie physiologique serait responsable de ces manifestations hémorragiques. Il manque à ces observations un temps de coagulation ou un test de tolérance à l'héparine afin de nous renseigner sur la coagulabilité globale.

En conclusion, la chute du taux de l'accélérine nous a paru fréquente, souvent importante mais nous verrons qu'il ne faut pas toujours y attacher une importance considérable dans le déterminisme des hémorragies puisqu'elle n'entraîne pas obligatoirement une hypocoagulabilité.

Etude du test de tolérance à l'héparine

Larrieu et Soulier (24) ont montré qu'il y avait des discordances très nettes entre le test de tolérance à l'héparine et le taux de prothrombine en étudiant le sang du cordon et le sang de malades atteints de thrombose. Une prothrombinémie normale et même supérieure à 100 % peut s'accompagner d'une hypocoagulabilité. Ceci s'explique en admettant qu'il peut y avoir compensation entre les différents éléments entrant en

jeu dans le mécanisme de la coagulation. Pour le sang du cordon ce sont les facteurs thromboplastiques qui compensent le taux de prothrombine abaissé. Il était donc intéressant de savoir si dans les hémorragies que nous avons observées le mécanisme de compensation jouait toujours ou si le test de tolérance à l'héparine s'orientait vers l'hypocoagulabilité dénotant ainsi une tendance hémorragique d'origine humorale.

Dans les observations présentées nous avons constaté la plupart du temps un déficit mixte en prothrombine, proconvertine et proaccélérine. Ce déficit, en général, est modéré mais les nouveaux-nés ayant saigné, nous nous attendions à trouver une hypocoagulabilité sauf pour l'Observation n° 3 (temps de Quick 16'' pour un témoin à 15'' - accélérine 80 %). Le test de tolérance à l'héparine a été effectué cinq fois et nous avons été surpris de trouver quatre fois un temps de coagulation légèrement inférieur à celui du témoin. Une seule fois l'hypocoagulabilité était très nette (temps de coagulation supérieur à 40' pour un témoin à 8'30). Ces résultats appellent quelques remarques :

1° Peut-on faire l'hypothèse d'une hypercoagulabilité secondaire à une hémorragie ?

Il n'est pas impossible de penser que le nouveau-né lutte contre son hémorragie par un mécanisme d'autodéfense. L'état de la coagulabilité globale au moment du prélèvement de sang serait alors différent de celui qui existait au moment précis où l'hémorragie s'est déclenchée. Mais les prélèvements ont été effectués quelques heures seulement après l'apparition des manifestations hémorragiques. Il faudrait alors supposer que les modifications s'effectuent à une allure très rapide et nous ne pensons pas que cette hypothèse puisse être retenue.

2° La marge de sécurité que possède le nouveau-né à la naissance grâce à une quantité de facteurs thromboplastiques augmentée n'a-t-elle pas été franchie ou la technique a-t-elle été en défaut ?

Le test de tolérance à l'héparine est beaucoup plus sensi-

ble que le temps de coagulation classique mais il dépend lui aussi de la qualité du prélèvement de sang. Nos prélèvements ont été effectués par ponction du sinus, or une ponction sinusale n'est jamais bien franche et l'épaisseur des téguments à traverser par l'aiguille est très importante. Du suc tissulaire — donc de la thromboplastine — peut très bien venir souiller la ponction. Si la thromboplastine se mélange ainsi au sang le temps de coagulation ob'enu *in vitro* n'est plus le reflet de la coagulabilité globale du sang. Ne pouvant certifier que la ponction n'a pas été contaminée, les conclusions que nous pouvons tirer de cet examen, pourtant capital, sont considérablement réduites. Nous pouvons affirmer la tendance hémorragique d'origine humorale dans un seul cas (Observation n° 4) puisque le temps de coagulation plasmatique en présence d'une unité d'héparine était supérieur à 40' pour un témoin à à 8'30.

Cette notion de coagulabilité globale a longtemps été discutée à une époque où l'on possédait comme technique uniquement le temps de coagulation classique. La découverte de l'hypoprothrombinémie du nouveau-né avait fait oublier qu'un allongement du temps de Quick n'a de signification pathogénique qu'au moment où il s'accompagne d'un retard de coagula'ion. Et un grand nombre d'auteurs se sont demandés si un temps de coagulation allongé était une caractéristique de la maladie hémorragique du nouveau-né.

En 1897, Demelin avait constaté que la coagulation du sang chez beaucoup de nouveaux-nés atteints de maladie hémorragique était augmenté. En 1919 Whipple l'at'ribua à l'hypoprothrombinémie. Rodda (48) en 1920 considérait le retard de la coagulation comme cause essentielle de la maladie hémorragique. Cette opinion de Rodda n'est pas adoptée unanimement. Clifford en 1939 (8) disait que si on ne faisait entrer dans le cadre de la maladie hémorragique que les cas où une prolongation du temps de coagulation est démontrée la maladie hémorragique serait très rare et de peu d'importance.

Sanford et Leslie (54) d'autre part, exigent une prolongation du temps de coagulation avant de porter un tel diagnostic et en 1938 rapportent n'avoir trouvé que deux cas de maladie hémorragique véritable parmi 5.500 nouveaux-nés, soit une fréquence de 1/2.500. Cette fréquence est très faible par rapport à celle qui est couramment constatée : 0,5 % (statistiques de Lacomme (22) et Snedeker (56). Scobbie (55) rapporte 11 observations de syndromes hémorragiques et ne peut mettre en évidence l'allongement du temps de coagulation que dans 9 cas. Jahier (12) n'a trouvé des temps de coagulation dépassant 10 minutes que dans 8 cas sur 18 et fait remarquer que ces cas n'étaient pas les plus graves au point de vue des manifestations hémorragiques. La statistique de Snedeker (56) est beaucoup plus importante. Il rapporte 115 cas de syndromes hémorragiques chez lesquels il étudia le temps de coagulation par la méthode du tube capillaire. Les résultats sont les suivants :

Temps de coagulation inférieur à 3' : 9 cas.

Temps de coagulation entre 3' et 5' : 21 cas.

Temps de coagulation entre 5' et 10' : 40 cas.

Temps de coagulation égal ou supérieure à 10' ou plus : 45 cas.

Par conséquent, dans un nombre appréciable de cas le temps de coagulation est normal. Le terme de maladie hémorragique créé en 1894 par Townsend pour désigner les hémorragies spontanées ou idiopathiques semble donc comprendre deux ordres de faits :

Les hémorragies avec allongement du temps de coagulation et les hémorragies où le saignement n'est pas conditionné par une tendance hémorragique d'origine humorale. En revenant sur nos observations, nous pouvons dire que si nous avons trouvé un test de tolérance à l'héparine normal quatre fois sur cinq ce n'est peut-être pas dû à une ponction souillée. D'ailleurs, il est assez difficile de comprendre comment un nouveau-né pourrait saigner s'il ne présente pas de troubles

vasculaires. En fait, les autopsies pratiquées ont montré que les hémorragies digestives étaient souvent la conséquence d'érosions gastro-duodénales. Cafon (6) a rapporté ce fait en 1937 sans pouvoir l'expliquer L'origine de ces ulcérations est assez mystérieuse mais certains ont tenté de fournir une explication pathogénique. La théorie de Salazar de Sousa (52) est assez ingénieuse et fait intervenir le syndrome général d'adaptation : « Le traumatisme obstétrical est un important agent de stress. Le nouveau-né a beaucoup de symptômes de la phase de choc de la réaction d'alarme : hypotension, hypovolémie, baisse du métabolisme basal, hypoglycémie, lymphocytopénie, absence d'eosinophiles, élimination urique exagérée. Les ulcérations gastro-duodénales sont encore un élément de ce complexe ».

Un autre fait paraît indiquer que les troubles vasculaires jouent une importance considérable dans la génèse des hémorragies. Si une tendance hémorragique d'origine humorale favorise les hémorragies elle ne les entraîne pas fatalement car les traitements par les anticoagulants ne pourraient être entrepris chez l'adulte. De plus, un certain nombre de nouveaux-nés arrivent au monde avec un sang complètement incoagulable et pourtant ne présentent pas de manifestations hémorragiques. Cette incoagulabilité du sang à la naissance n'est pas exceptionnelle puisque Sanford (53) en signale 5 cas pour 100 prématurés, que Magnuson (28) en signale également 5 cas chez les nouveaux-nés à terme et que Rush (47) trouve dans deux cas une absence de coagulation du plasma. Nous avons également observé un prématuré dont le sang prélevé au cordon afin de faire des réactions sérologiques était incoagulable. Ce nouveau-né n'a pas eu la moindre trace de saignement. La tendance hémorragique ne semble donc jouer son rôle qu'à la faveur d'altérations vasculaires.

En conclusion quels sont les enseignements que nous pouvons tirer de cette étude analytique du temps de Quick et du test de tolérance à l'héparine ? Au point de vue de la patho-

génie des hémorragies survenant dans la période néonatale la plupart des auteurs ont accepté la théorie de la déficience en vitamine K entraînant une hypoprothrombinémie.

Le mécanisme des hémorragies est apparu ainsi relativement simple, mais de nombreux arguments viennent combattre cette théorie. Ces arguments sont les suivants (Salazar de Sousa) (52) :

— L'hypoprothrombinémie n'est pas toujours plus accentuée chez les nouveaux-nés avec maladie hémorragique que chez les normaux.

— Il n'y a pas de parallélisme net entre le degré d'hypoprothrombinémie et l'intensité des hémorragies.

— La vitamine K n'est pas toujours capable de guérir la maladie hémorragique.

— L'injection de vitamine K chez la mère avant l'accouchement ne cause pas de réduction significative dans la fréquence de la maladie hémorragique bien qu'elle diminue l'hypoprothrombinémie physiologique.

— La dose de vitamine K nécessaire pour corriger l'hypoprothrombinémie est souvent très supérieure à ce qu'on attendrait logiquement.

— Après 8 heures de vie, l'intestin n'est plus stérile et pourtant l'hypoprothrombinémie persiste.

Nos observations nous ont permis de confirmer la majorité de ces arguments. Cependant, un autre argument est, à notre avis beaucoup plus important. L'allongement du temps de Quick ne peut avoir de signification pathogénique que dans la mesure où il influence le résultat final de la coagulation du sang. C'est la raison pour laquelle le test de tolérance à l'héparine — reflet de la coagulabilité globale du sang — paraît constituer un examen essentiel, capital. Malheureusement, le prélèvement du sang chez les nouveaux-nés constitue un écueil considérable. Or, il semble bien que des nouveaux-nés saignent sans que pour cela la marge de sécurité qu'ils possèdent ait été franchie. Il paraît alors logique d'invoquer

les facteurs vasculaires dans le détermisme des hémorragies.

On avait tout d'abord pensé, après la découverte de l'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né, que le mécanisme des hémorragies néonatales était simple. Ce mécanisme reste complexe et mal connu malgré toutes les techniques qui se sont ajoutées au classique temps de Quick.

Influence du traitement (vitamine K et transfusion)

La thérapeutique des hémorragies néonatales comprend essentiellement la transfusion et la vitamine K. Avant d'exposer les résultats obtenus chez les nouveaux-nés que nous avons transfusés ou qui ont reçu de la vitamine K nous ferons un bref résumé des résultats publiés par certains auteurs.

Influence de la transfusion

La transfusion dans le traitement de la maladie hémorragique n'est pas une acquisition très récente. Elle fut utilisée pour la première fois dans un cas très grave de moelena du nouveau-né par Breiver et Carrel en 1907. La guérison fut obtenue très facilement. Cependant les difficultés techniques venant du peu d'accessibilité des voies veineuses étaient immenses. Un grand progrès fut réalisé lorsque Helmotz en 1915, indiqua le sinus longitudinal supérieure comme lieu de la transformation chez le petit enfant. Les résultats obtenus furent très encourageants. Jahier (12) en 1939 trouva dans la littérature 110 cas de nouveaux-nés transfusés. L'arrêt des hémorragies est obtenu 106 fois et le nombre des guérisons s'élève à 99. Ce pourcentage de guérison égal à 91 % n'est pas très éloigné du chiffre donné par Snedeker (56) tout au moins en ce qui concerne les hémorragies digestives.

La statistique de Snedeker est la suivante :

Siège de l'hémorragie	Nombre de cas	Morts	
		Nombre	%
Gastro intestinale	98	29	29,5
Intra crânienne	43	25	58

Siège de l'hémorragie	Sans Transfus.	Mort %	Avec Transfus.	Mort %
Gastro intestinale	46	50	52	11,5
Intra crânienne	18	77	25	44

Premier fait très important à signaler : 50 % des hémorragies digestives guérissent sans traitement. Il n'en est pas de même des hémorragies intra-crâniennes qui comportent 77 % de mortalité. Malgré la possibilité de guérison spontanée la transfusion abaisse considérablement le pourcentage de la mortalité. Ce pourcentage tombe de 50 % à 11,5 % pour les hémorragies digestives et de 77 % à 44 % pour les hémorragies intra-crâniennes. Remarquons aussi que la transfusion est nettement supérieure à l'injection de sang intra-musculaire. Toujours d'après SNEDEKER si l'on ne tient pas compte du siège de l'hémorragie la mortalité après injection de sang intra musculaire est de 50 % contre 17,7 % après.

Les résultats de la transfusion peuvent être qualifiés de très bons. Cette thérapeutique a été considérée comme spécifique dans le traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né jusqu'à l'époque où l'on établit un lieu de cause à effet entre les hémorragies et la déficience en vitamine K.

Influence de la vitamine K

Nous avons vu que l'efficacité de la vitamine K administrée à titre prophylactique soit à la mère pendant le travail,

soit à l'enfant aussitôt après sa naissance est très contestable même lorsqu'on emploie des doses considérables (50 mg. par jours pendant deux jours). En est-il de même lorsqu'elle est employée à titre curatif ? Si la maladie hémorragique est conditionnée par une carence en vitamine K entraînant une hypoprothrombinémie on peut s'attendre à de très bons résultats. Les auteurs qui font confiance à ce traitement sont très nombreux. Lacomme (22) a publié une statistique brillante. Il a constaté 31 maladies hémorragiques sur 7.000 naissances (22 moelena et 9 hémorragies ombilicales).

Sur 22 moelenas :

— 19 ont été légers dont 3 prématurés 1450, 1640, 1980.

— 1 seulement a présenté une gravité moyenne.

— 2 ont été graves :

— Un a guéri;

— Un a résisté 24 heures au traitement.

— 2 décès.

— Un survenu au septième jour chez un enfant de 4.210 gr. ayant saigné de façon notable mais non abondante. La mère avait un BW positif.

— Un survenu au sixième jour chez un enfant de 3.220 gr. n'ayant présenté qu'une hémorragie légère qui a été emporté par un accès de cyanose.

Lacomme ajoute : « Aucun de ces deux décès n'est donc imputable à un accident hémorragique ».

Sur neuf hémorragies ombilicales toutes ont guéri.

Nous constatons qu'un moelela grave a résisté 24 heures au traitement et a guéri tout de même. Or, l'action de la vitamine K étant rapide (lorsqu'elle agit) nous pouvons nous demander logiquement si l'heureuse issue doit être attribuée à la thérapeutique appliquée ou si la guérison a été spontanée.

Kato et Poncher (18) rapportent 22 cas guéris sur 22.

Laffont, Bourgarel et Tibi (23) considèrent le traitement par la vitamine K comme très rapide et très efficace. Ils citent le cas d'un nouveau-né atteint de céphalhématome qui avait le

premier jours un temps Quick supérieure à 15' (soit moins de 10 %), 5 mg. de K Thrombyl donnés *per os* ont suffi pour que le deuxième jour le temps de Quick soit de 14'' et se maintienne.

Quick estime que la vitamine K « donnée par voie veineuse provoque le retour à la normale du temps de prothrombine en moins de 4 heures ».

Soulier (57) est assez catégorique : « Le traitement curatif par la vitamine K du tout nouveau-né qui saigne nous paraît constituer un devoir absolu quelles que soient les conceptions pathogéniques que l'on ait ».

Les opinions défavorables ne sont pas aussi nombreuses mais malgré tous ces louanges il est à peu près reconnu unanimement que la vitamine K est sans effet sur les hémorragies méningées même celles qui apparaissent après un intervalle libre, donc sans relation directe avec un traumatisme.

Parmalee (36) rapporte deux cas de moelena sévères avec prolongation du temps de prothrombine et les hémorragies n'ont pas été stoppées malgré la thérapeutique par la vitamine K.

Minkowski (30) a constaté « 3 cas d'hémorragies digestives précoces pour lesquelles la vitamine K, administrée à temps ne provoque pas la moindre sédation temporaire malgré la remontée du temps de prothrombine ».

Sanford et Kostalik (53) pensent que chez les prématurés la vitamine K n'a pas d'effet clinique sur les manifestations hémorragiques.

Tous ces résultats prouvent assez nettement :

1° Que la transfusion, première arme utilisée, donne de bons résultats dans le traitement des hémorragies du nouveau-né.

2° Que la vitamine K est souvent efficace, surtout dans les hémorragies digestives, mais que toutes les manifestations hémorragiques ne répondent pas à cette thérapeutique.

Arguments tirés de nos observations

Vitamine K et transfusion ont été utilisées soit séparément soit simultanément dans nos observations. Il est alors difficile de dissocier le rôle qui revient à chacun d'elles. Cependant certains cas sont susceptibles de présenter un certain intérêt.

Observation n° 2 : échec total de la vitamine K et de la transfusion qui ont été incapables de remonter les taux de prothrombine, proconvertine et accélérine. Les dosages effectués à 24 heures d'intervalle ont montré que le déficit s'était légèrement accentué.

Observation n° 4 : guérison clinique et biologique après transfusion pour un cas où la chute du taux de l'accélérine était très importante.

Observations n°s 5 *et* 6 *:* guérison après administration de vitamine K et après transfusion. Cette heureuse issue est-elle vraiment la conséquence de la thérapeutique ? Il paraît difficile de l'affirmer puisque nous n'avons pas pu mettre en évidence de tendance hémorragique d'origine humorale. En l'absence de troubles de la coagulabilité globale la thérapeutique n'a certainement rien ajouté à la qualité de l'hémostase.

Observations n° 7 : arrêt des hémorragies quelques heures après injection de vitamine K mais cette guérison clinique n'a pas coïncidé avec une guérison biologique. Des troubles de la crase sanguine persistaient sous forme d'hypoprothrombinémie (33 %) et d'hypoproconvertinémie (25 %) 12 heures après l'arrêt des hémorragies.

Observation n° 8 : guérison clinique mais légère hypoprothrombinémie après transfusion et injection de vitamine K.

Ces observations, souvent dissemblables, nous permettent

	Observation 1	Observation 2	Observation
Temps de Quick Plasma à tester.. Témoin	38 17 % 15	35 19 % 15	16 90 % 15
Proaccélérine	20 %	15 %	80 %
Complexe prothrombine-proconvertine.	52 %	60 %	60 %
Prothrombine	40 %	45 %	45 %
Proconvertine	48 %	52 %	50 %
Temps de Howell Plasma à tester.. Témoin			
Tolérance à l'héparine (1 unité). Plasma à tester.. Témoin		6' 8'	6' 30 7' 30

de vérifier que tous les syndromes hémorragiques ne répondent pas de la même façon aux mêmes thérapeutiques. L'arrêt des hémorragies après injection de vitamine K ne s'accompagne pas obligatoirement d'une remontée du taux de la prothrombine vraie appréciée par les méthodes de dilution.

CONCLUSIONS

Jusqu'à ces dernières années, presque tous les auteurs ont attribué à la maladie hémorragique du nouveau-né, une étiologie avitaminosique entraînant une hypoprothrombinémie, mais une brève revue de la littérature nous a montré que l'efficacité de la vitamine K, administrée, soit à la mère pendant le travail, soit au nouveau-né, dans le but de prévenir les manifestations hémorragiques de la période néo-natale était très contestable.

Le but de notre travail a été de rechercher si cette hypoprothrombinémie était seule en cause et si elle entraînait une tendance hémorragique d'origine humorale. Pour cela nous avons fait une étude analytique du temps de Quick (dosages de prothrombine, de proconvertine et de proaccélérine et un test de tolérance à l'héparine dans huit cas d'hémorragies néonatales, soit pendant la période hémorragique, soit après le traitement ou guérison. Les examens biologiques précédents permettent les constatations suivantes :

— L'apparition des manifestations hémorragiques coïncide souvent avec des taux de prothrombine vraie nettement supérieurs à 30 %.

— La chute du taux de l'accélérine est fréquente, souvent très importante.

— Malgré les difficultés d'interprétation du résultat du test de tolérance à l'héparine, il existait, dans un seul cas seulement, une tendance hémorragique d'origine humorale.

Dans tous les autres cas, les taux abaissés de proconvertine de prothrombine et de proaccélérine, n'entraînaient pas de troubles de la coagulabilité globale.

Par conséquent l'hypoprothrombinémie ne peut expliquer toutes les hémorragies de la période néo-natale et l'absence de tendance hémorragique dorigine humorale montre que, dans un grand nombre de cas, le déterminisme de ces hémorragies doi' être recherché dans un trouble vasculaire.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
POUR LE DOYEN,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse
MASSÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 9 juillet 1954.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aigner (A.). — Le taux de prothrombine du nouveau-né et ses modifications sous l'influence de la vitamine K. *Wien Klin Wschr.* 56, 66, 1943.
2. Alagille (D), Hartmann (L), Fauvert (R.). — Etude analytique du temps de Quick au cours de l'insuffisance hépatique par les dosages différentiels de la prothrombine, de la proconvertine et de la proaccélérine. *La Semaine des Hôpitaux*, 29, 3.375-3.386, 1953.
3. Balmes (V.), Izarn (P), Nicoul. — Prothrombinémie maternelle en fin de grossesse et prothrombinémie funiculaire. *Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier et Languedoc*, 2 mai 1947.
4. Beck (A.-C.), Taylord (S.), Colburn (R.-F.). — *Am. J. Obst. et Gynec.*, 41, 465, 1941.
5. Brinkhous, Smith, Warner. — Plasma prothrombin level in normal infancy and in haemorrhagic disease of the newborn. *Amer. J. Med. Sci.*, 193, 475, 1937.
6. Capon (N.-B.). — Hemorrhagic disease of the new-born. A study of 61 cases. *Lancet*, 1, 431, 1937.
7. Capon (N.-B.). — Hemorragic disease of the new-born. A study of 28 cases. *Lancet*, 2, 887, 1932.
8. Clifford (S.-H.). — Hemorragic disease of the new-born. *J. of Pediat.*, 14, 333, 1939.
9. Crane (M.-M), Sandford (H.-N.). — Substances involved in coagulation of blood of new-born; variations in fibrinogen content normal infant. *Am. J. Dis. Child.*, 51, 99, 1936.
10. Van Creveld (S.), Paulssen (P.), Teng (S.-K.). — Prothrombin and accelerator globulin in the plasma of newborn under normal and pathological conditions. *Etudes néonatales*, 1, 87, 1952.
11. Dietel (H.). — La vitamine K. Son intérêt en obstétrique et en gynécologie. *Geb. u. Franenheilk*, 5, 281, 1943.

12. Jahier (H.). — Le syndrome hémorragique du nouveau-né. Masson, Paris, 1939.

13. Jayle, Badin, Ottolenghi, Pratti. — La cinétique de la coagulation sanguine, étude critique de ses données. *Ann. Biol. Clinique*, 7, 311, 1949.

14. Hardwicke (S.-H.). — Etude de la dose minima efficace de vitamine K hydrosoluble dans la prévention de l'hypoprothrombinémie du nouveau-né. *J. of Pediat.*, 24, 259, 1944.

15. Hellmann et Others. — Vitamine K in obstetrics review of one yelar's experimentation. *Am. J. Obst. et Gynec.*, 40, 844, 1940.

16. Helmann, Shettles. — Factors influencing plasma prothrom bin in newborn infant. Study of vitamine K activity of various naphtoquinones derivatives. *Bull. Johns Hapkins Hosp.*, 65, 138, 1939.

17.—Huber et Schrader. — Blood Prothrombin levels in newborn. *Am. J. Obst. et Gynec.*, 41, 566, 1941.

18. Kato et Poncher. — Prothrombin in the blood of newborn infants. *J. A. M. A.*, 114, 749, 1940.

19. Von Kaulla. — De l'Hypoprothrombinémie. *Klinisch-Woch.*, 16 oct. 1943.

20. Koller et Fiechter. — Die haemorrhagische diathese der neugeborenen und ihre beziehung zum vitamin K. *Schweitze Med. Worhenseh*, 70, 136, 1940.

21. Koller Loeliger, Duckert. — Experiments on a new clotting factor (Factor VII). *Acta Haematologica*, n° 16, fasc. 1, 1951.

22. Lacomme (M.). — Hémorragies du nouveau-né et carence en vitamine K. Résultats du traitement vitaminique dans les hémorragies digestives et ombilicales. *Sem. Hôp. Paris*, 21, 252, 1945.

23. Laffont, Bourgarel, Tibi. — Taux de prothrombine sanguine et vitamine K chez la mère et le nouveau-né. *Gyn. et Obst.*, 45, 541, 1946.

24. Larrieu (M.-J.), Soulier (J.-P.), Minkowski (A.). — Le sang du cordon ombilical, étude complète de sa coagulabilité, comparaison avec le sang maternel. *Etudes néonatales*, 1, 39, 1952.

25. Lehmann (J.). — Prophylaxie par la vitamine K chez 13.000 nouveaux-nés. *Lancet*, 1, 483, 1944.

26. Leroux (M.). — Biologie et exploration de l'hémostase et de la coagulation. *Ann. Biol. Clin.* 7, 415-550, 1953.

27. Leslie (E.-I.), Sanford (H.-N.). — Substances involved in coagulation of blood in new born; prothrombin; quantitative and qualitative studies of platelets in normal infant. *Am. J. Dis. Child.*, 51, 590, 1936.

28. Magnuson. — Ann. Paed., 163, 105, 1944.

29. Marx, Bayerie. — Zum problem der actiologie und der Prophylaxee der haemorrhagischen diathese der neugeborenen.*Artzliche Forschung*, 4, 250-255, 1950.

30. Minkowski (A.). — L'atteinte des petits vaisseaux au cours des hémorragies néonatales. Limites d'action de la vitamine K. Intérêt de la capillaroscopie. *Le Sang*, 22, 701-713, 1951.

31. Norris (R.-F.) and Rush (A.). — Comparaison of prothrombin levels of maternal and cord blood at delivery. *Surg. Gynec. and Obst.*, 70, 1.006, 1940.

32. Owen, Hoffmann, Ziffren, Smith. — Blood coagulation during infancy. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 41, 181, 1939.

33. Owren (P.-A.). — Le complexe activateur de la prothrombine et son intérêt clinique. *Rev. Hématol.*, 1951, 6, 135.

34. Owren (P.-A.). — Proconvertin, the new clotting factor. *Scand. J. Lab. Invest.*, 1951, 3, 168.

35. Parks (J.) and Sweet (L.-K.). — *Am. J. Obst. et Gynec.*, 44, 432, 1952.

36. Parmalee (A.-M.) — Hemorragic disease of the newborn. *J. Michigan Med. Soc.*, 42, 455, 1943.

37. Pigeaud, Bene, Barbaud. — Action sur le temps de coagulation chez le nouveau-né d'une injection intra-funiculaire de vitamine K et d'ingestion de thrombine plasmatique. *Presse Méd. Fr.*, 61, 256, 1953.

38. Pigeaud, Neumann, Barbaud. — Dosages du taux de prothrombine au cours des dix premiers jours chez le nouveau-né à terme et le prématuré. *Lyon Médical*, 31, 65, 1953.

39. Plum (P.). — The prothrombin content of the blood during the first years of life. *Lyon Médical*, 31, 65, 1953.

40. Portes (L.), Varangot (J.). — Sur le taux de la prothrombine

dans le sang maternel et dans le sang foetal au moment de l'accouchement. *C.R. Ac. Sciences*, 212, 177, 1941.

41. Potter (E.-L.). — The effect on infant mortality of vitamin K administered during labor.

42. — Quick et Grossman. — Prothrombin concentration in the newborn. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 41, 227, 1939.

43. Quick et Grossman. — Concentration of Prothrombin in the blood of babies (3-7 days old). *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 40, 647, 1939.

44. Quick, Grossmann. — The nature of hémorragic disease of the newborn. *Am. Journ. Med. Sci.*, 199, 1, 1940.

45. Quick (A.-J.) and Al. — The prothrombin in the newborn. *Surg. Gynec. and Obst.*, 95, 671, 1952.

46. Rohunkoski et Saksela. — *Nord Med.*, 12 S, 3.007, 1941.

47. Rush (A.). — Comparaison of fibrinogen and prothrombin levels of maternal and cord blood at delivery. *Surg. Gynec. and Obst.*, 70, 922, 1940.

48. Rodda (F.-C.). — Studies with a new method for determining the coagulation time of the blood in the newborn. *Am. J. Dis. Child.*, 19, 269, 1920.

49. Randall (A.), Randall (Jo). — Prothrombin deficiency of the new born. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 70, 215, 1949.

50. Salazar de Sousa, Crespo Ferreiro, Ferreira Gomes, Estrela. — Prothrombine et accélérine dans le sang du nouveau-né. *Arch. Franç. Péd.*, 10, 464, 1953.

51. Salazar de Sousa, Crespo Ferreiro, Ferrera Gomes, Estrela. — La fibrinogénémie du nouveau-né. *Arch. Franç. Péd.*, 10, 474, 1953.

52. Salazar de Sousa. — A propos de la tendance hémorragique du nouveau-né. — *Arch. Fr. Ped.*, 9, 482-491, 1952.

53. Sanford, Kostalik, Blackmor. — Prothrombin studies on the blood of the premature infant and the value of vitamin K therapy. *Am. J. Dis. Child.*, 78, 686, 1949.

54. Sanford, Leslie. — Blood coagulation factors in hemorragic disease of the newborn and the value of intra muscular injections of father's and mother's blood. *J. of. Pediat.*, 12, 16, 1938.

55. Scobbie (E.). — *Arc. Dis. Child.*, 17, 175, 1942.

56. Snedeker (L.). — Maladie hémorragique du nouveau-né. Rapport de 358 cas. *J. of Pediat*, 19, 1, 15, 1941.

57. Soulier (J.-P.). — Syndromes hémorragiques du nouveau-né et du nourrisson. *Encyclopédie Med. Chir. Pédiatrie*, 2, 4.082-A-10.

58. Soulier (J.-P.), Le Bolloch (A.G.). — Le test de tolérance à l'héparine *in vitro*. *Sem. Hôp. Paris*, 26, 1950.

59. Soulier (J.-P.), Larrieu (M.-J.). — Etude analytique des temps de Quick allongés. Dosages de prothrombine, de proconvertine et de proaccélérine. *Le Sang*, 23, 549, 1952.

60. Soulier (J.-P.). — La prothrombine et la vitamine K chez l'enfant. Thèse médecine, Paris, 1945.

61. Suarez. — Cité par Salazar de Sousa. *Arch. Fr. Péd.*, 9, 482-491, 1952.

62. Thodarson. — Concentration de la prothrombine du sang chez l'enfant normal et chez le nouveau-né. *Klin Woch.*, 645, juin 1941.